

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962

N° 1086

THÈSE

pour le

DOCTORAT
EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

par

DEMOULIN Hubert

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
né le 1^{er} Janvier 1935 à CHAMPIGNY (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le

1962

Kanamycine
et Pédiatrie

Président de Thèse : Julien MARIE, Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962

N°

THÈSE

pour le

**DOCTORAT
EN MÉDECINE**

DIPLOME D'ÉTAT

par

DEMOULIN Hubert

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
né le 1^{er} Janvier 1935 à CHAMPIGNY (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 1962

**Kanamycine
et Pédiatrie**

Président de Thèse : Julien MARIE, Professeur



A mon père Pierre DEMOULIN

Docteur en Médecine

En témoignage de notre immense affection et de notre admiration pour l'accomplissement d'une vocation qu'il a su faire nôtre.

A mes Parents et Amis

A Ceux qui nous sont chers

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Julien MARIE

Médecin des Hôpitaux

Professeur de Clinique de Pédiatrie Sociale

Officier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le grand honneur de bien vouloir
accepter la présidence de notre thèse, en témoignage de notre
profond respect et notre grande admiration.*

A Monsieur le Docteur BLATRIX

Médecin de l'Hôpital de Créteil

En témoignage de notre reconnaissance pour l'enseignement qu'il nous a dispensé lors de notre passage dans son service et en signe de notre affectueux respect.

*A tous nos Maîtres des Hôpitaux
et de la Faculté
en signe de grande reconnaissance*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H) Cadenat (F.), Chabrol (E.), Debré (R.), Foy (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN

1^{er} ASSESSEUR

2^e ASSESSEUR

Léon BINET,

Jean VERNE

Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

Anatomie
Anatomie pathologique
Anesthésiologie

Biochimie médicale

Biologie appliquée à l'Éducation physique
et aux Sports.....

Biologie médicale

Cancérologie médicale et sociale

Embryologie

Histoire de la médecine et de la chirurgie
(Lariboisière)

Histologie

Hygiène et médecine préventive

Médecine du Travail

Médecine légale

Microbiologie (Bactériologie et Virologie) ..

Parasitologie

Pathologie chirurgicale

Pathologie exotique

Pathologie expérimentale et comparée....

Pathologie médicale

Pathologie respiratoire

Pathologie et thérapeutique générales

Pharmacologie

Physiologie

Physiologie et pathologie obstétricale.....

Physique médicale

Radiologie médicale

Technique chirurgicale et Chirurgie expéri-
mentale

Thérapeutique

MM.

DELMAS (A.)

DELARUE (J.)

BAUMANN (J.)

JAYLE (M.-F.)

SCHAPIRA (G.)

CHAILLET-BERT (P.)

FAUVERT (R.)

BERNARD (J.)

GIROUD (A.)

N...

VERNE (J.)

JOANNON (P.)

DESOLLE (H.)

PIEDELIEVRE (R.)

FASQUELLE (R.)

GAILLIARD (H.)

HUGUIER (J.)

LAVIER (G.)

MERKLEN (F.-P.)

MILLIEZ (P.)

TURIAF (J.)

BOUDIN (G.)

CHEYMOL (J.)

BINET (L.)

BARGETON (D.)

LEPAGE (F.)

DOGNON (A.)

DJOURNO (A.)

DESGREZ (H.)

N...

CONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale

Biologie médicale

DESGREZ (P.)

POLONOVSK (J.)

BOURLIERE (F.)

Embryologie
 Hygiène et médecine préventive
 Parasitologie
 Pathologie chirurgicale
 Pharmacologie
 Physiologie
 Physique médicale

TUCHMANN (H.)
 DEPARIS (M.)
 BRUMPT (L.-C.)
 LAURENCE (G.)
 LEVY (Mlle J.)
 PARROT (J.)
 KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Clinique carcinologique chirurgicale
 (Necker)
 Clinique cardiologique (Broussais)
 Beaujon
 Cochin
 Hôtel-Dieu
 Cliniques chirurgicales. Pitié
 Saint-Antoine ..
 Salpêtrière
 Tenon
 Clinique de chirurgie infantile et orthopé-
 dique (Enfants-Malades)
 Clinique chirurgicale cardio-vasculaire
 (Broussais)
 Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire
 (Laënnec)
 Clinique endocrinologique (Pitié)
 Clinique de Génétique médicale (Enfants-
 Malades)
 Clinique gynécologiques (Broca)
 Clinique des maladies cutanées et syphili-
 tiques (Saint-Louis)
 Clinique des maladies des Enfants (Enfants-
 Malades)
 Clinique des maladies infectieuses (Claude-
 Bernard)
 Clinique des maladies mentales et de l'en-
 céphale (Sainte-Anne)
 Clinique des maladies métaboliques (Nec-
 ker)
 Clinique des maladies du sang (Broussais)
 Clinique des maladies du système nerveux
 (Salpêtrière)
 Boucicaut
 Broussais
 Cochin
 Cliniques médicales... Cochin
 Hôtel-Dieu
 Lariboisière ...
 Pitié
 Saint-Antoine ..
 Clinique médicale d'hydrologie thérapeuti-
 que et climatologie (Bichat)
 Clinique médicale propédeutique (Broussais)
 Clinique médico-sociale du diabète sucré et
 des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)
 Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)
 Clinique neurologique (Salpêtrière)
 Foch (Suresnes)
 Cliniques obstétricales. Baudelocque ..

MM.

REDON (H.)
 MOUQUIN (M.)
 LORTAT-JACOB (J.-L.)
 LEGER (L.)
 PATEL (J.)
 GORDIER (G.)
 GOSSET (J.)
 SICARD (A.)
 OLIVIER (Cl.)
 FEVRE (M.)
 MERLE d'AUBIGNE (R.)
 GAUDART d'ALLAINES (F. de)
 MATHEY (J.)
 DECOURT (J.)
 LAMY (M.)
 FUNCK-BRENTANO (P.)
 DEGOS (R.)
 CATHALA (J.)
 MOLLARET (P.)
 DELAY (J.)
 HAMBURGER (J.)
 MARCHAL (G.)
 CASTAIGNE (P.)
 LENEGRE (J.)
 SOULIE (P.)
 JUSTIN-BESANÇON (L.)
 BROUET (G.)
 BARIETY (M.)
 SEZE (S. de)
 DREYFUS (G.)
 KOURILSKY (R.)
 DEBRAY (C.)
 GENNES (L. de)
 DEROT (M.)
 DAVID (M.)
 GARCIN (R.)
 LACOMME (M.)
 MERGER (R.)

Clinique obstétricale et gynécologique
 (Port-Royal)
 Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu) ..
 Clinique oto-rhino-laryngologique (Laribo-
 sière)
 Clinique de pédiatrie et de puériculture
 (Saint-Vincent-de-Paul)
 Clinique de pédiatrie sociale (Enf.-Malades)
 Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)
 Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Sal-
 pêtrière)
 Clinique de rhumatologie médicale et so-
 ciale (Cochin)
 Clinique stomatologique (Pitié)
 Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugi-
 rard)
 Clinique thérapeutique médicale (Saint-
 Antoine)
 Clinique toxicologique
 Clinique traumatologique
 Sémiologie médicale
 Sémiologie et clinique chirurgicales
 Clinique urologique (Necker)
 Hygiène et clinique de la première enfance
 (Trousseau)

(VARANGOT (J.)
 RENARD (G.)
 AUBRY (M.)
 LELONG (M.)
 MARIE (J.)
 BERNARD (E.)
 MICHAUX (L.)
 COSTE (F.)
 DECHAUME (M.)
 ROUX (M.)
 LEMAIRE (A.)
 GAULTIER (M.)
 PADOVANI (P.)
 DOMART (A.)
 POILLEUX (F.)
 GOUVELAIRE (R.)
 TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine

BOUR (H.)
 LHERMITTE (F.)
 PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.

Anatomie

CABROL (C.)
 GOUINAUD (C.)
 GILLOT (C.)
 OLIVIER (G.)
 GAUTHIER-VILLARS
 (Mlle P.) pr. s. ch.
 ABELANET (R.)
 BUSSER (F.)
 CHOMETTE (G.)
 GOUYOU (Ch.), m. conf.
 NEZELOFF (Ch.)
 ORCEL (L.)
 PAILLAS (J.)

Anatomie pathologique

KERN (E.)
 VOURC'H (G.)
 BARBIER (P.)
 CHRISTOL (D.)
 LE MINOR (L.)
 TOURNIER (P.)

Anesthésiologie

Bactériologie

BAULIEU Et. m. conf.
 BOURILLON (R.)
 CARTIER (P.)
 DREYFUS (J.-Cl.)
 GONNARD (P.)
 KRUH (J.)
 JEROME (H.)

Biocimie médicale

**Biologie appliquée à l'Education Physique et
aux Sports**

Carcinologie

Dermato-Syphiligraphie

Electro-Radiologie

Hématologie

Histologie

Hydrologie

Hygiène

Maladies infectieuses

Médecine légale

Médecine du travail

Neuro-chirurgie

Obstétrique

Ophtalmologie

Orthopédie

Oto-Rhino-Laryngologie

Parasitologie

Pathologie chirurgicale

PLAS (F.)

BOIRON (M.)

DENOIX (P.)

MATHE (G.)

SELIGMANN (M.)

CIVATTE (J.)

DUPERRAT (B.)

LEDoux-LEBARD (G.)

BESSIS (M.)

BILSKI-PASQUIER (G.)

DAUSSET (J.)

DUHAMEL (G.)

COUJARD (R.), pr. s. ch.

MAROIS (M.)

RACADOT (J.)

BESANÇON (F.)

CORNET (A.)

BOYER (J.) pr. s. ch.

BLANCHER (G.)

CORRE-HURST (Mme L.)

SAPIN-JALOUSTRE (H.)

BASTIN (R.)

DUPONT (V.)

DEROBERT (L.), pr. s. ch.

FOURNIER (E.)

GUENIOT (M.)

HADENGUE (A.)

ALBAHARY (C.)

PERTUISET (B.)

GRANJON (A.)

HERVET (E.)

LE LORIER (G.)

LEVY (J.)

MORIN (P.)

MUSSET (R.)

ROBEY (M.)

SENEZE (J.)

SUREAU (C.)

THOYER-ROZAT (J.)

BREGEAT (P.)

DUBOIS (A.)

SARAUX (H.)

JUDET (R.)

MEARY (R.)

POSTEL (M.)

RAMADIER (J.)

DEBAIN (J.)

PIALOUX (P.)

GOLVAN (Y.)

LAPIERRE (J.)

BARCAT (J.)

BINET (J.-P.)

CAUCHOIX (J.)

CERBONNET (G.)

CHATELIN (C.-L.)

DUBOST (Ch.)

DUBOST (Cl.)

FAUREL (J.)

FLABEAU (F.)

GARBAY (M.)

MM.

Pathologie chirurgicale	GARNIER (H.) GAUDART d'ALLAINES (Cl. de) GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LEVEQUE (B.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.) BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHET (G.)
Pathologie expérimentale	AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRETIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ETIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Pathologie médicale	JOSEPH (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Pédiatrie-Puériculture	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Pharmacologie	BARRES (G.) DEJOURS (P.) DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.)
Physiologie	

MM.

	CHANTEUR (J.)
	GOUGEROT (L.) m. conf. pr. s. ch.
Physique médicale	GREMY (F.) m. conf.
	MILHAUD (G.)
	PELLERIN (P.)
	ROUCAYROL (J.-Cl.)
	TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
	RENAULT (P.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
	DENIKER (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHE (D.)
	FLAVIGNY (H.)
	LAPRESLE (J.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
	CERNA (P.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.) m. c. agr.
	GRELLET (M.)
	CHASSAGNE (P.)
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
	MARCHE (J.)
	AUVERT (J.)
Urologie	MOULONGUET (A.)
	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.

Anatomie	DEBEYRE (J.)
	ABOULKER (P.)
Clinique chirurgicale	AMFLINE (A.), pr. s. ch.
	VERNE (J.-M.)
	PERRAULT (M.)
Clinique médicale	RAMBERT (P.)
	THIEFFRY (S.)
	GRASSET (J.)
Clinique obstétricale	MAYER (M.)
	DESIGNES (P.)
Clinique ophtalmologique	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

MM.

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRES

MM. BOLTANSKI (E.) et LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)
	MMmes CONTET (J.), FORGET (F.),
Bibliothécaires	Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

SOMMAIRE

CHAPITRE I. — INTRODUCTION.

CHAPITRE II. — GENERALITES :

- 1° propriétés physico-chimiques.
- 2° propriétés bactériologiques.
- 3° propriétés biologiques.
- 4° présentation, posologie, voies d'administration.

CHAPITRE III. — ETUDE CLINIQUE.

A) *Voie parentérale :*

- 1° les maladies infectieuses.
- 2° les septicémies.
- 3° les infections des voies respiratoires.
- 4° les infections oto-rhino-laryngologiques
- 5° les infections urinaires.
- 6° les infections cutanées et des parties molles.
- 7° les ostéomyélites.
- 8° les prématurés.

B) *Voie locale : les Aérosols.*

C) *Voie orale :*

- 1° généralités.
- 2° études étrangères.
- 3° études françaises :
 - a) Julien MARIE.
 - b) GRISLAIN.
 - c) BONNEFOND.
 - d) LALEUF.
 - e) CONCLUSIONS.

CHAPITRE IV. — TOLERANCE ET TOXICITE.

CHAPITRE V. — CONCLUSIONS.

CHAPITRE I

INTRODUCTION

L'antibiothérapie pendant ces dernières années a modifié profondément l'évolution de la pathologie infectieuse de l'enfant en bouleversant ses pronostics et en apportant des guérisons spectaculaires. Parallèlement, nous avons assisté à l'adaptation des germes pathogènes qui ont quelquefois transformé l'aspect même des maladies, posant ainsi de nouveaux problèmes thérapeutiques que les chercheurs ont essayé de résoudre en découvrant un nombre impressionnant et quelquefois encombrant de nouveaux antibiotiques.

Dans ce domaine en perpétuelle transformation, le médecin doit quelquefois oublier ce qu'il a appris, apprendre à reconnaître sous leurs nouveaux aspects les vieilles maladies transfigurées, se familiariser avec de récentes techniques, classer dans leur juste cadre les médicaments de la « nouvelle vague » afin d'assurer aux malades le meilleur traitement possible. Enfin, la carrière d'un médicament ne saurait être exactement prévue; en effet, si dès son origine sont bien connues les propriétés physico-chimiques, pharmacologiques, certains aspects cliniques, la pratique médicale courante demeure le juge suprême. On découvrira parfois de nouvelles indications, on infirmera celles qui avaient été avancées, précisera la posologie, la durée des traitements et même les effets secondaires ou les raisons d'accident.

Il est donc intéressant de faire régulièrement le point: c'est le but de notre travail. En effet, depuis 1957, date de la découverte de la kanamycine au Japon, plusieurs centaines de publications ont été faites dans différents pays, dans des domaines variés. Il nous a paru judicieux d'en extraire le contenu pédiatrique et d'essayer de préciser quelle est la place de la kanamycine en Pédiatrie.

CHAPITRE II

GENERALITES

La Kanamycine fut isolée en 1957 par UMEZAWA et ses collaborateurs d'une souche de *Streptomyces kanamyceticus*. Le large spectre de cet antibiotique, son important pouvoir bactéricide sur la plupart des germes couramment rencontrés en clinique, son activité sur les micro-organismes résistants aux antibiotiques usuels, lui confèrent un vaste champ d'action en clinique humaine.

I. - PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES.

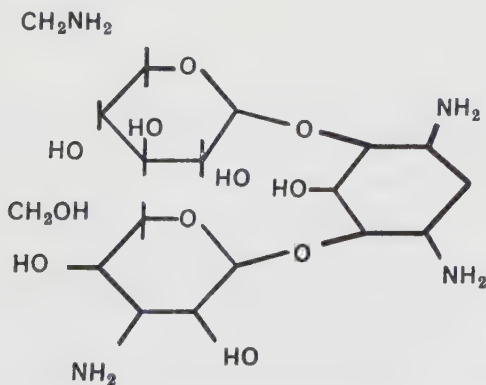
La Kanamycine est un antibiotique basique donnant des sels bien cristallisés.

Elle est utilisée en France sous le nom de KAMYCINE qui est le sulfate de Kanamycine. Elle se présente en poudre cristalline blanche, très soluble dans l'eau. En solution aqueuse, la Kanamycine est stable indéfiniment.

Sa formule brute est :



Sa formule développée :



Cette formule comporte deux amino-hexoses, reliés à une desoxystreptamine.

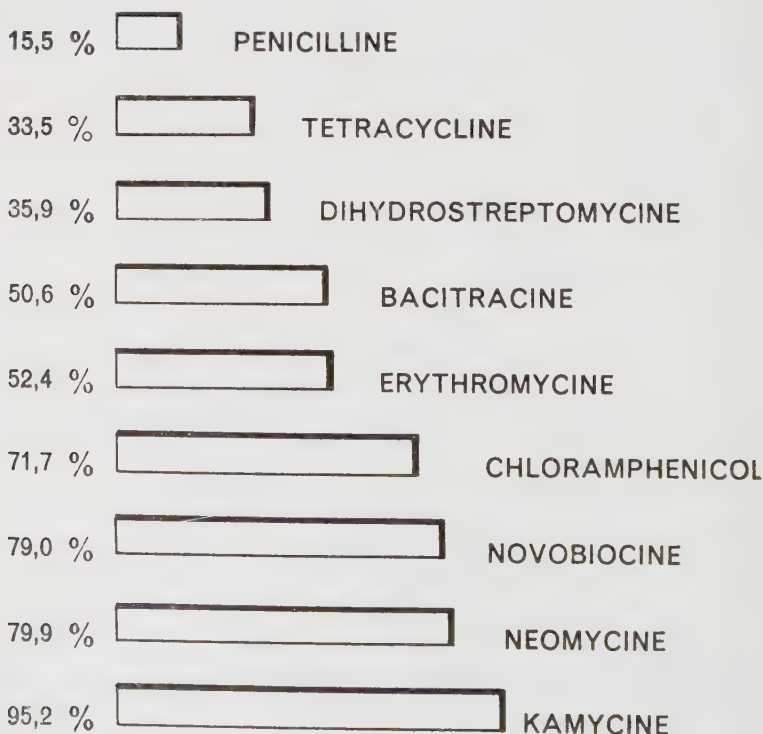
Les doses de Kanamycine sont pondérales; la posologie est d'environ 1 gramme par 24 heures pour les adultes et de 50 milligrammes par kilo de poids et par 24 heures chez les enfants, par voie parentérale.

II. - PROPRIETES BACTERIOLOGIQUES.

In vitro, la KAMYCINE se montre active sur une grande variété de germes Gram + et Gram — et sur le *Mycobacterium tuberculosis*.

— La puissante action bactéricide de la kanamycine sur le staphylocoque fit l'objet de nombreux travaux. En particulier GRIFFITH et OSTRANDER mirent en évidence l'action anti-staphylococcique de différents antibiotiques sur 794 souches de staphylocoques provenant de 38 hôpitaux. Ces études permirent de constater l'efficacité de la KAMYCINE sur un grand nombre de souches résistantes aux autres antibiotiques.

Etude comparative in vitro de l'activité antistaphylococcique de la KAMYCINE et de quelques antibiotiques (d'après GRIFFITH, OSTRANDER).



De même l'efficacité de la KAMYCINE sur le coli, l'entérocoque et surtout le Proteus est particulièrement remarquable. C'est ainsi qu'HAZARD et BOISSIER qualifient cet antibiotique d'agent « le plus puissant vis-à-vis du Proteus ».

Les auteurs américains en particulier, attirent l'attention sur l'efficacité de la Kanamycine sur de nombreuses souches de pyocyaniques résistantes à d'autres antibiotiques, sur les Salmonella et sur le groupe des Klebsiella.

Nous pensons avec BERTOYE et COURTIEU résumer ainsi la question : « Le spectre antibactérien de la Kanamycine englobe la plupart des germes pathogènes, notamment : staphylocoques, streptocoques, entérocoques, colibacilles, bacilles typhiques et paratyphiques, bacilles dysentériques, Protéus et enfin bacilles tuberculeux.

— Enfin, la Kanamycine se montre avant tout bactéricide, en particulier sur les germes en phase de croissance. Ainsi, l'écart entre la concentration minimale inhibitrice et la concentration minimale bactéricide est très faible, de l'ordre de 2, l'action bactéricide s'exerce donc à des concentrations peu élevées. Enfin il est important de souligner l'absence complète de rôle inhibiteur du sérum sur l'activité in vitro, de la Kanamycine.

— La résistance bactérienne acquise est lente, progressive, peu importante, du type de celle observée avec les Pénicillines, mais moins rapide. Il n'existe pas de phénomène de résistance croisée entre la Kanamycine d'une part et la Pénicilline, les Tétracyclines, le Chloramphénicol, l'Erythromycine, l'Oléandomycine, le Carbomycine, la Spiramycine, la Novobiocine, la Bacitracine, d'autre part.

De plus, les souches devenues résistantes à la Kanamycine le deviennent à la Streptomycine, mais la réciproque n'est pas vraie. Avec la Néomycine et la Framycétine il existe un certain degré de résistance croisée.

— Enfin, si l'association Kanamycine-Bacitracine a un effet indifférent, l'association de la Kanamycine à la Tétracycline ou Chloramphénicol entraîne un léger effet synergique; l'association *Kanamycine-Pénicilline* manifeste elle, une notable synergie s'exerçant aussi bien sur les staphylocoques que sur les entérocoques, le colibacille ou le proteus. Cette dernière synergie devrait avoir un point d'application fort intéressant en pédiatrie, notamment au cours des pneumopathies aiguës.

III. — PROPRIETES BIOLOGIQUES.

Absorption — Diffusion — Elimination.

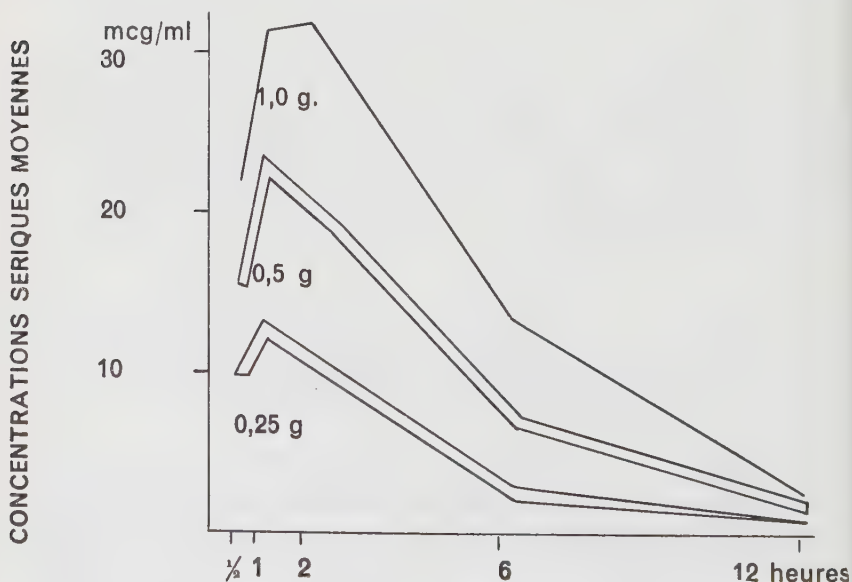
Chez l'animal :

Après injection intra-musculaire, la Kanamycine est rapidement absorbée, de façon très comparable à la Streptomycine. Par contre administrée par voie orale, la Kanamycine traverse, dans une proportion insignifiante la barrière intestinale. Elle diffuse bien dans l'ensemble des tissus et appareils et est excrétée rapidement par l'urine après injection soit intra-veineuse, soit intra-musculaire.

En 24 heures, 79 % environ de la dose totale administrée est retrouvée dans les urines.

Chez l'homme :

Après injection intra-musculaire unique, on décèle, dès la quinzième heure après l'injection, la présence de la Kanamycine dans le sang. La concentration maximum est obtenue au bout d'une heure.



Concentrations sériques moyennes après injection intra-musculaire unique (trois groupes de dix sujets) de KAMYCINE aux trois doses suivantes : 0,25 - 0,50 - 1 gramme.

- pour une dose de 0,25 g elle est en moyenne de 12 mcg/ml
- pour une dose de 0,50 g elle est en moyenne de 23 mcg/ml
- pour une dose de 1 g elle est en moyenne de 31 mcg/ml.

Les taux baissent ensuite assez rapidement mais restent bactéricides pour un grand nombre de germes pendant 7 à 8 heures environ; ils deviennent négligeables à la douzième heure pour la dose de 0,25 g et à la vingt-quatrième heure pour une dose de 1 g.

Dans les cas d'injections intra-musculaires répétées, le caractère assez constant des taux observés permet de penser que la Kanamycine ne s'accumule pas dans le sang.

— La diffusion de la Kanamycine chez l'homme est bonne dans l'ensemble; les concentrations en antibiotique sont importantes dans le poumon, le rein, plus faible dans le foie, la rate, les capsules surrénales, l'os et le cerveau.

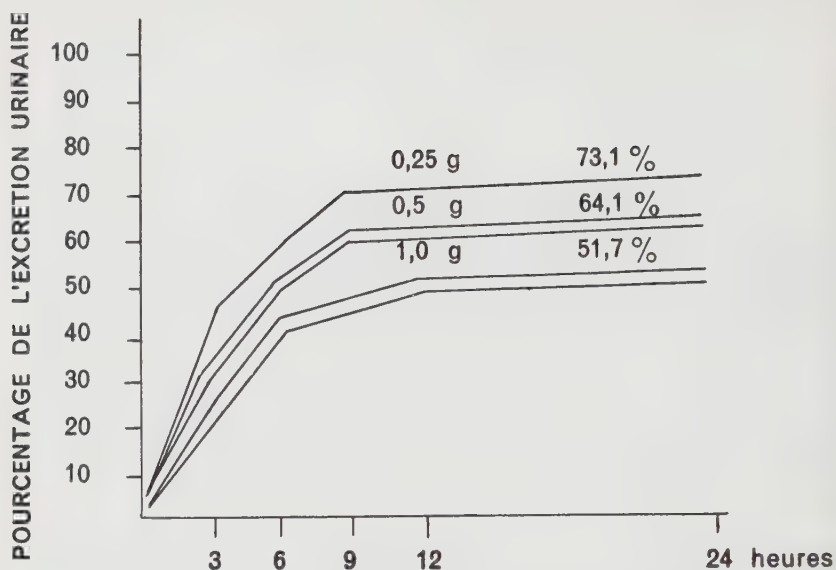
Dans la bile la Kanamycine est retrouvée dès deux heures après une injection intra-musculaire de cet antibiotique. Ce taux biliaire augmente rapidement et les taux maxima, de la moitié à deux fois ceux du sérum sanguin sont obtenus de 3 à 8 heures après l'injection. Enfin, les taux décelables sont observés encore 13 heures après l'injection.

Par contre la Kanamycine ne passe que très faiblement dans le liquide céphalo-rachidien.

— La voie d'élimination normale est le rein. Cette élimination est rapide; en 24 heures une proportion importante est retrouvée dans les urines.

- 73 % pour une dose de 0,25 g
- 64 % pour une dose de 0,50 g
- 51 % pour une dose de 1 g.

L'élimination rénale de la Kanamycine, chez l'homme, se fait par filtration glomérulaire.



Pourcentage de la KAMYCINE retrouvée dans les urines après injection intra-musculaire unique de : 0,25 - 0,50 et 1 gramme (trois groupes de dix sujets).

Chez l'enfant :

Les études faites en particulier par BERGER et WEHRLE, sur les taux sériques obtenus après injection intra-musculaire de Kanamycine montrent que cet antibiotique est très rapidement absorbé après une injection intra-musculaire et atteint des taux sériques élevés au bout d'une heure. Des concentrations suffisantes persistent encore à la sixième heure.

A titre d'exemple, nous reproduisons deux tableaux extraits d'un article de HIGH et HUANG.

Nom	Poids en kg.	Concentration inhibitrice de Kanamycine (mcg/ml)				
		0	1/2 h.	1 heure	3 heures	5 heures
J.W.	4	0	22	28.0	10.0	5.6
K.C.	4	Tr.	24	18.0	12.0	6.4
J.F.	4	2.2	20	17.5	11.0	6.1

Concentrations sériques après injection unique de 10 mg/kg de KAMYCINE.

Nom	Poids en kg.	Concentrations en mcg/ml				
		0	1/2 h.	1 heure	3 heures	5 heures
C.D.	4	0	40.0	43.0	14.0	8.1
C.P.	7	0	47.0	—	16.0	8.1
D.H.	7	0	48.0	46.0	14.0	9.2
R.Mc.	8	0	43.0	33.0	14.0	9.0

Concentrations sériques après injection intra-musculaire unique d'une dose de 20 mg/kg de KAMYCINE.

Enfin, après administration « per os », la Kanamycine n'est pratiquement pas absorbée par le tractus intestinal et les taux sanguins obtenus sont pratiquement nuls, tant chez l'adulte que chez l'enfant.

IV. - PRESENTATION — VOIES D'ADMINISTRATION — POSOLOGIE.

Présentation :

- Flacon de 4 millilitres contenant 1 gramme de sulfate de Kanamycine;
- Ampoule de 2 millilitres contenant chacune 0,50 gramme de sulfate de Kanamycine;
- Flacon de 10 capsules, capsules dosées à 0,50 gramme de sulfate de Kanamycine;
- Sirop : flacon de 60 millilitres contenant 2 grammes de sulfate de Kanamycine.

Voies d'administration et posologie :

1°) Voie parentérale :

a) Voie intra-musculaire profonde.

- chez l'adulte : 1 g par jour en une ou deux injections;
- chez l'enfant : 20 mg par kilo et par jour;
- chez les vieillards et les malades atteints d'insuffisance rénale il est nécessaire de fractionner la posologie quotidienne en plusieurs injections.

b) Voie intra-veineuse :

- Soit rarement 0,50 ou 1 g de Kanamycine dans 10 à 25 ml d'une solution salée à 0,85 % ou d'une solution dextro-

sée à 5 % injectée lentement (3 minutes) (G. KOOKA);

— soit plus souvent en perfusion intra-veineuse lente (3 heures), de :

— chez l'adulte : 1 g par jour dilué dans 500 ml de sérum physiologique (ou de P.A.S. en milieu tuberculeux);

— chez l'enfant : 20 mg par kilo et par jour dilués dans une quantité correspondante de solution.

2°) Voie orale :

— à la posologie de : 2 g par jour chez l'adulte ;
50 mg par kilo et par jour chez l'enfant dans les infections intestinales;

— à la posologie de : 4 g par jour chez l'adulte dans les interventions chirurgicales sur l'appareil digestif ;

— à la posologie de : 8 à 12 g par jour, au cours de certaines affections hépatiques graves s'accompagnant de troubles neurologiques (KUNIN).

3°) Voie locale :

a) Aérosols.

— 0,50 g en une séance dans 5 ml de solution, ou, 0,25 g une ou plusieurs fois par jour dans 5 ml de solution (BATISSE et DUMON).

b) Administration intra-pleurale, intra-péritonéale, pyélo-urétérale (CIBERT et MERLAND) et applications locales.

— La concentration des solutions employées dans ces cas est en règle générale de 0,25 à 0,50 g de Kanamycine dans 10 centimètres cubes de sérum physiologique.

CHAPITRE III

ETUDE CLINIQUE

Nous nous proposons maintenant de donner un aperçu des possibilités thérapeutiques de la KAMYCINE dans diverses infections de l'enfant à la lumière des principaux travaux consacrés à ce sujet.

A. - VOIE PARENTALE (Les infections généralisées).

Actuellement les indications de la KAMYCINE couvrent la plupart des infections bactériennes en pédiatrie, qu'il s'agisse des maladies infectieuses et de leurs complications, de septicémies, des infections des voies respiratoires, oto-rhino-laryngologiques, urinaires, d'infections cutanées, d'infections chirurgicales, d'ostéomyélites, etc...

1° Les maladies infectieuses.

— Parmi les auteurs français, RAYBAUD en particulier, traita 67 enfants atteints de maladies infectieuses par la KAMYCINE.

La scarlatine.

La publication fait mention de 8 cas, il s'agissait d'enfants d'âge compris entre 6 et 13 ans. L'un deux présentait une albuminurie précoce, de taux infime.

Sept ont été traités dès la phase éruptive, à leur admission à l'hôpital. Ils l'ont été dix jours de suite, même celui qui était porteur d'une albuminurie précoce. Celle-ci a d'ailleurs disparu en 48 heures. Chez tous ces malades un examen du culot urinaire était pratiqué le 5^e et le 10^e jour du traitement. Dans aucun cas ne sont apparus de cylindres ni d'hématies.

La huitième est une enfant de 6 ans (Rou... Eveline) qui est entrée dans le service à la phase de desquamation, atteinte d'une pleurésie abactérienne, à liquide louche (pleurésie méta-scarlatineuse). Elle est traitée par la pénicilline. Le 11^e jour après l'éruption, la fièvre s'allume, et montre progressivement en quatre jours au-dessus de 39°. Mauvais état. Le volume de la pleurésie augmente, la turbidité s'accroît. Cuti-réaction négative. Bacilloscopie négative; liquide à polynucléaires; bactériologie muette. La Kanamycine est prescrite à la dose de 0,75 g dès le premier jour de la reprise thermique. Elle est exceptionnellement poursuivie quinze jours jusqu'à la défervescence. Deux examens du culot de centrifugation urinaire sont effectués le 5^e et le 10^e jour; résultat négatif. L'épanchement se résorbe entre temps et l'enfant sort guérie.

La rougeole.

Dans 28 cas de rougeole la KAMYCINE fut administrée comme traitement préventif et curatif des complications bactériennes de la rougeole. Parmi ces 28 rougeoles, 23 étaient des formes simples. Bien que cette série soit trop peu importante pour pouvoir tirer des conclusions définitives, l'auteur estime que la KAMYCINE prévient les complications bactériennes, se montre efficace sur les complications pulmonaires et otitiques.

Ainsi, chez une enfant de deux ans et demi, hospitalisée en pleine éruption, atteinte de foyer de congestion pulmonaire droit moyen et d'une otite droite, avec hyperthermie, la KAMYCINE à la dose de 0,50 g par jour amène le nettoyage du foyer pulmonaire en deux jours, l'assèchement de l'otite en 5.

La varicelle.

Dans deux cas de varicelle surinfectée, d'allure varioloïde, la KAMYCINE entraîne très rapidement (12 à 48 heures) la normalisation de la température, l'arrêt de la pustulisation, l'assèchement des vésicules et la guérison complète.

Enfin, s'il n'est pas possible à l'auteur de tirer des conclusions formelles du traitement par la KAMYCINE dans diverses infections (coqueluche, diphtérie, oreillons...) étant donné le nombre restreint des cas traités, on peut noter une normalisation rapide de la température et la normalisation accélérée des signes cliniques.

La coqueluche.

La coqueluche et la place réservée à la KAMYCINE dans cette infection ont fait l'objet d'une intéressante étude de LORRAIN J. et PAUL A.

La KAMYCINE est administrée chez 46 enfants atteints de coqueluche. Tous ces enfants, dont 37 de moins de 2 ans, ont reçu la KAMYCINE par voie intra-musculaire à la posologie de 2 cg par kg tous les jours, en deux injections, pendant 10 jours.

Il n'a été observé aucune modification pathologique du culot urinaire, pas de signes d'oto-toxicité. Une éosinophilie sanguine relative a été constatée chez 6 nourrissons, jusqu'à 18 % dans 1 cas; elle a régressé un mois plus tard.

Coqueluches banales (32 cas).

Les quintes ont diminué de fréquence et d'intensité 4 à 5 jours après le début du traitement. 15 jours après, la moitié des enfants n'ont plus qu'une à deux quintes par jour. Pour l'autre moitié, les quintes disparaissent à la 3^e ou 4^e semaine. L'état général s'améliore rapidement, la courbe pondérale ne reste stationnaire que quelques jours.

Par comparaison, 25 nourrissons traités par Streptomycine intra-musculaire et Chloramphénicol rectal ont eu pendant 8 jours de longues et fréquentes quintes. L'amélioration est plus lente. Le tiers des enfants ne tousse plus qu'à la fin de la 5^e semaine.

8 autres enfants hospitalisés pour coqueluche persistante malgré la thérapeutique antérieure ont été traités à la 3^e ou 4^e semaine par la KAMYCINE. Les quintes disparaissent en 10 à 20 jours.

Coqueluches graves.

2 nourrissons avec signes pulmonaires importants (dyspnée, râles bulleux fins dans les deux champs pulmonaires), fièvre, leucocytose très élevée (54 000 et 31 000) à type de monolymphocytose et légère modification des images radiologiques (coulées hilo-phréniques bilatérales), sont traités par la KAMYCINE. Les quintes durent 3 à 4 semaines, l'hémogramme est normal après un mois de traitement.

Par contre, 3 enfants présentant une coqueluche analogue sont traités par Chloramphénicol et Streptomycine. Ils tous-

sent pendant 8 à 10 semaines. L'hémogramme ne redevient normal qu'à la 6^e ou 7^e semaine.

2 autres nourrissons atteints de pneumo-coqueluche en foyer vérifié radiologiquement sont traités par la KAMYCINE. La température chute rapidement et l'image radiologique disparaît totalement en trois semaines.

Un nourrisson de 9 mois est hospitalisé pour quintes asphyxiantes et convulsions. La KAMYCINE prescrite aussitôt permet d'obtenir en 3 jours la disparition des quintes apnéiques.

Les auteurs concluent « la Kanamycine paraît donc mériter une place de choix dans le traitement de la coqueluche. Elle semble être actuellement l'antibiotique le plus actif dans cette affection ».

La fièvre typhoïde.

A propos des possibilités thérapeutiques de la KAMYCINE dans la fièvre typhoïde, FOURRIER et CABANEL, au terme d'un article rapportant 11 observations aboutirent aux conclusions suivantes :

A partir de quelques cas publiés et des onze malades que nous avons suivi, il n'est évidemment pas possible de conclure formellement; il est pourtant permis d'esquisser quelques conclusions — provisoires — concernant la place à attribuer à ce nouvel antibiotique dans le traitement de la fièvre typhoïde.

Nous pensons qu'il est possible de traiter une dothiennentérie par le sulfate de Kanamycine employé comme seul antibiotique : soit isolément, soit avec des thérapeutiques à visée générale (sulfate de strychnine) ou anti-inflammatoire (corticoïdes). Cependant, il faut le souligner, le Chloramphénicol demeure l'antibiotique majeur dans le traitement des salmonelloses : le sulfate de Kanamycine est actif, mais il agit moins constamment et surtout moins rapidement que le Chloramphénicol.

Il est pourtant des cas où cet antibiotique nouveau peut être utilisé, et rendre de réels services : ce sont ceux où le Chloramphénicol est insuffisant, inactif ou dangereux :

— insuffisant :

Il est des cas, rares mais non exceptionnels, où la dothiennentérie résiste au Chloramphénicol, le sulfate de Kanamycine peut alors renforcer une antibiothérapie peu active. De même

dans les complications, intestinales surtout, de la fièvre typhoïde où il est d'usage de diminuer les doses quotidiennes de Chloramphénicol.

— inactif :

On sait que le Chloramphénicol, détruit au niveau du foie, n'agit pas dans les cholécystites typhiques. Le sulfate de Kanamycine, au contraire arrive dans la bile avec une concentration suffisante comme l'ont montré les dosages effectués par TISCH; il est donc susceptible d'agir à ce niveau.

— Les porteurs de germes typhiques ne sont pas stérilisés par le Chloramphénicol : or il est du plus haut intérêt de lutter contre ces facteurs de contamination, lorsqu'ils sont détectés, au point que certains auteurs sont allés jusqu'à employer à hautes doses un antibiotique réputé inactif, la pénicilline (JERSILO et Coll.). BETTAG et DAVIES obtiennent avec le sulfate de Kanamycine, le premier 51 bons résultats sur 56, le second 12 sur 16.

— dangereux :

Il peut arriver, enfin, d'avoir à traiter un sujet sensibilisé au Chloramphénicol; nous avons vu à El-Kettar, un malade présenter une érythrodermie généralisée à la suite d'un traitement au Chloramphénicol. Dans de tels cas, le sulfate de Kanamycine représente une arme thérapeutique de réserve.

Telles sont les premières conclusions que nous pensons pouvoir tirer des études biologiques et cliniques concernant l'activité du sulfate de Kanamycine dans la fièvre typhoïde. Ce nouvel antibiotique ne peut prétendre détrôner le Chloramphénicol, mais il peut utilement le relayer chez les malades devenus des « porteurs sains de germes » voire le remplacer dans certaines complications ou sensibilisations.

Les auteurs américains ont particulièrement attiré l'attention sur les possibilités thérapeutiques de la KAMYCINE dans les infections dues, d'une façon générale, *aux Salmonella et Shigella*.

C'est ainsi que William THURMAN et R. PLATON traitèrent de nombreux jeunes malades atteints d'infections à salmonella et shigella par la KAMYCINE à la dose de 15, 25 ou parfois même 50 mg/Kg/jour. Ces auteurs classent comme suit les cas observés :

— *Infections à shigella banales* avec diarrhée explosive, fièvre et cultures positives. — Les douze enfants de ce groupe

reçurent 50 mg/kg par voie orale et intra-musculaire, pendant 7 jours. Les résultats furent bons.

- *Infections à shigella « résistant »*. — Chez les 14 malades traités par 50 mg par kg et par jour de KAMYCINE, on obtint une culture négative en 7 jours. 6 semaines après on pouvait noter la disparition des signes cliniques et bactériologiques.
- *Infections à salmonella aiguës*. — Ce groupe comprenait 6 enfants, 2 étaient gravement atteints avec déshydratation importante. Ils furent traités par 25 puis 50 mg par kg, par voie orale et intra-musculaire. Les résultats furent très bons. Un seul enfant présenta une culture positive après l'arrêt du traitement.
- *Infections à salmonella chroniques*. — 5 enfants furent traités par 25 ou 50 mg/Kg pendant 7 ou 10 jours. Dans 3 cas sur 5, les cultures se négativèrent mais nous n'avons pu suivre assez longtemps ces malades pour que l'expérimentation soit valable.

Les mêmes auteurs complétèrent ces observations dans une étude suivante. La KAMYCINE fut administrée par voie orale et intra-musculaire dans :

19 cas de salmonelloses
et 57 cas de shigelloses.

Les résultats sont les suivants :

Germes responsables	Cas	Bon	insuffisant	indéterminé
Salmonella	19	11	5	3
Shigella.....	57	44	8	5

Ainsi des résultats favorables sont obtenus au cours des salmonelloses et shigelloses aiguës et chroniques.

Dans les brucelloses les résultats cliniques sont irréguliers malgré la sensibilité des brucella « in vitro » (Finegold).

Par contre dans l'amibiase la KAMYCINE semble avoir une activité spectaculaire en particulier sur les porteurs de germe. C'est ainsi que Ruiz SANCHEZ obtint 51 stérilisations des copro-

cultures sur 56 malades traités. Elle demeure toutefois l'antibiotique de choix de la surinfection.

2° Les septicémies.

Dans toute infection due au staphylocoque (qu'il s'agisse de staphylococcies pulmonaires, cutanées, urinaires, osseuses, péricardique — [Thiodel] —) la valeur thérapeutique de la KAMYCINE s'avère particulièrement remarquable et ce fait a été maintes fois mis en évidence par de nombreux auteurs, en particulier par RILEY, YOW, WOMACK, DUKES, HIGH, BONNEFOND.

De même la septicémie staphylococcique est l'une des grandes indications de la KAMYCINE. YOW rapporte en particulier les deux observations suivantes :

- Chez un nouveau-né de 5 jours : septicémie à staphylocoque doré, secondaire à une infection cutanée et passagèrement améliorée par un traitement par le Chloramphénicol et l'Erythromycine. Rechute au quinzième jour. La KAMYCINE est alors administrée par voies endoveineuse et intra-musculaire, à la dose de 50 mg/kg/jour. Négativation des cultures dès les premières vingt-quatre heures du traitement qui est poursuivi une dizaine de jours : guérison complète et définitive.
- Dans les suites d'une pneumopathie aiguë avec atélectasie traitée par le Chloramphénicol et la Tétracycline, apparition chez une enfant d'un an d'une septicémie à staphylocoque doré, concomitante à une rechute pulmonaire. Les antibiotiques usuels restent sans effet, la KAMYCINE est mise en route (à raison de 15 mg/kg/jour), par voie intra-musculaire. Spectaculaire amélioration clinique, négativation de l'hémoculture après trente-six heures de traitement. Par ailleurs, sédation des signes respiratoires et nettoyage radiologique. La complète guérison est obtenue en vingt-six jours.

RILEY, de même, rapporte l'observation d'un nourrisson de 4 semaines qui, après une infection cutanée améliorée par les antibiotiques locaux, présente un épisode pneumonique aigu. Hémocultures positives pour *Micrococcus pyogenes* variété aureus coagulase-positive. Les lésions cutanées cèdent au traitement par la Tétracycline et Pénicilline, tandis qu'apparaît un pyopneumothorax et que l'état clinique s'aggrave et que les hémocultures restent positives. Le Chloramphénicol n'entraîne pas non plus de négativation des hémocultures.

Normalisation de la température. Amélioration des signes pulmonaires avec apparition résiduelle d'une image bulleuse.

3° Infections des voies respiratoires.

La KAMYCINE nous paraît, à la lecture des divers travaux consacrés à la question, particulièrement indiquée dans les pneumonies, les broncho-pneumonies, les épisodes aigus de dilatation bronchique, les bronchites aiguës ou chroniques, dans les complications respiratoires de la fibrose kystique du pancréas, les pleurésies aiguës.

C'est ainsi que, chez l'enfant, HIGH l'administre en particulier à la dose de 20 à 50 mg par kilo en deux injections quotidiennes, au cours du traitement de 20 pneumopathies aiguës, accompagnées éventuellement de suppuration pleurale et exceptionnellement de pyopneumothorax. Dans la majorité des cas, le staphylocoque est le germe en cause. En dix à quinze jours en moyenne, de très bons résultats sont obtenus dans 17 cas. Dans un cas, le résultat est médiocre, dans un autre, une rechute est enregistrée; dans le dernier, la KAMYCINE n'empêche pas l'issue fatale.

HUANG obtient 9 résultats remarquables, 8 améliorations légères, au cours de 17 épisodes pulmonaires aigus, apparus chez 13 enfants atteints de fibrose kystique du pancréas, à staphylocoque dans 7 cas, à pyocyanique dans 4, à flore mixte (staphylocoque et pyocyanique) dans les deux derniers. L'antibiotique est administré par voie intra-musculaire à la dose de 20 à 100 mg/kg/jour, durant sept à quinze jours et en aérosols durant le même laps de temps.

Quelques auteurs rapportent d'excellents résultats qu'ils ont pu obtenir avec la KAMYCINE dans quelques cas particulièrement graves.

C'est ainsi que GREEY signale l'observation d'un nourrisson de 21 mois, atteint de fibrose kystique du pancréas, compliquée d'une sévère infection pulmonaire. Le staphylocoque est sensible à la KAMYCINE à 0,6 mcg/ml. Dès le troisième jour du traitement (0,3 g/jour), la température se normalise, les signes pulmonaires s'atténuent. Le traitement est poursuivi pendant six semaines : reprise de poids, amélioration générale très importante.

En France, Christian BONNEFOND en particulier a traité avec succès plusieurs cas de staphylococcies pulmonaires. La Kamycinothérapie amène rapidement le retour de la tempéra-

ture à la normale, la disparition des signes cliniques et radiologiques et la reprise de poids. Il s'agissait dans la plupart des cas d'enfants de quelques mois. La posologie fut uniformément de 20 mg/kg/24 h.

4° Infections oto-rhino-laryngologiques.

Dans les infections de cet ordre, à flore mixte en général, avec fréquemment présence des germes gram-négatif, la KAMYCINE offre un intérêt tout particulier.

Un résultat appréciable est rapidement obtenu par RILEY au cours des otites moyennes suppurées à micrococcus pyogènes et à Protéus.

La KAMYCINE en oto-rhino-laryngologie est également utilisée par THURMAN chez l'enfant, avec 6 résultats favorables sur 10 otites moyennes traitées, 3 résultats médiocres et un restant indéterminé.

RUTENBURG cite le cas suivant :

Chez une enfant de 11 ans, dans les suites immédiates d'une appendicectomie, apparition d'une amygdalite, d'une pharyngite purulente à streptocoque beta hemolytique avec hyperleucocytose. Echec de la Pénicilline. La KAMYCINE est alors mise en route. Rapide défervescence thermique. En 48 heures, amélioration locale, guérison clinique et bactériologique en 6 jours de traitement.

BATISSE, DEVEAUX et BIBETTE rapportent leur expérience portant sur 62 malades (adultes et enfants) atteints d'infections oto-rhino-laryngologiques diverses chez lesquels un traitement par la KAMYCINE est institué.

La KAMYCINE leur paraît être un intéressant appoint en thérapeutique ORL étant donné son activité incontestable sur les germes facilement résistants aux autres antibiotiques en particulier le staphylocoque. Son action sur le pyocyanique est particulièrement intéressante. Son action bactéricide se manifeste en général très rapidement puisque les signes cliniques disparaissent en 3 à 5 jours qu'il s'agisse d'otites, de sinusites, de laryngo-trachéites.

Les sinusites chroniques de l'enfant, comportent, dans ce travail, 16 observations.

Il s'agit d'enfants de 5 à 15 ans présentant une obstruc-

tion nasale avec rhinorrhée purulente permanente rebelle aux gouttes nasales. Mais il n'y a pas de douleurs.

Dans d'autres cas, la sinusite est découverte à l'occasion d'une otorrhée tubaire persistante, en général attribuée à des végétations adénoïdes déjà enlevées sans résultat.

Lorsque l'attention est attirée par des accidents oculaires, le diagnostic est souvent rapidement établi. car la recherche d'une atteinte sinusienne fait partie de la routine. Assez souvent les signes révélateurs sont broncho-pulmonaires : toux, épisodes de bronchites.

Plus rarement une atteinte de l'état général, une fièvre continue, inexpliquée, une anorexie, des troubles digestifs, font rechercher une origine sinusienne.

A l'examen, on trouve du pus desséché en croûtelles dans le méat moyen, un cornet moyen congestif, mais plus souvent les 2 fosses nasales sont pleines de muco-pus.

La radiographie simple ou après injection de substances de contraste par la méthode de Proetz, ou par la ponction, confirme le diagnostic : un sinus voilé doit être considéré comme pathologique.

Les auteurs ont eu à traiter 16 enfants, tous par la méthode de Proetz.

Ils ont obtenu :

— 10 bons résultats, c'est-à-dire qu'en fin de traitement après le 6^e Proetz, parfois avant, l'aspiration ne ramène pas de pus, le nez est redevenu perméable, la muqueuse n'est plus enflammée, le méat moyen est propre.

— 3 résultats médiocres : la rhinorrhée n'est pas complètement tarie, mais elle est devenue muqueuse et la perméabilité nasale est meilleure.

— 3 échecs. Dans ces 3 cas, il n'y a eu aucune modification de l'écoulement.

Les échecs peuvent être repris par drainage permanent ou par voie générale. Parmi ces échecs, une observation est particulièrement intéressante.

— Il s'agit d'un enfant de 4 ans présentant une sinusite contrôlée radiologiquement. Des séries de Proetz ont été effectuées avec différents antibiotiques, puis avec la KAMYCINE mais sans résultat. La KAMYCINE fut alors administrée par

voie intra-musculaire à la dose de 0,50 g par jour, pendant 15 jours, et entraîna la guérison.

5° Infections urinaires.

Si de nombreux auteurs ont abordé la question de la KAMYCINE en urologie infantile (notamment BERGER et coll. qui montrèrent que chez l'enfant, la filtration glomerulaire n'est pas le seul processus en jeu, la sécrétion tubulaire entrant pour une certaine part dans cette élimination) le travail le plus complet semble être celui de YAHIRO et coll.

— 20 enfants atteints d'infection urinaire certaine (plus de 5 leucocytes par champ et plus de 10^5 colonies bactériennes par mm^3 d'urine), à symptomatologie aiguë ou chronique, sont traités par la KAMYCINE. Des urocultures sont pratiquées avant le traitement, le dernier jour de celui-ci, une semaine après son arrêt. La sensibilité des germes est étudiée par la méthode de dilution sur tubes vis-à-vis de la KAMYCINE et des autres antibiotiques. Une pyélographie intra-veineuse est faite dans tous les cas de même que la recherche de l'urée sanguine.

La posologie utilisée est de 20 mg/kg/jour de KAMYCINE, administrée par voie intra-musculaire, toutes les six ou toutes les 12 heures selon les cas et le traitement poursuivi durant 7 jours consécutifs, à l'exclusion d'un cas où il a dû être interrompu en raison d'une réaction allergique. Le délai d'observation clinique de ces enfants est de 8 mois après le traitement par la KAMYCINE.

Résultats cliniques (à la fin du traitement).

— Sur les 13 infections urinaires aiguës, 12 bons résultats avec rapide normalisation de la température et disparition de la polyurie et de la dysurie.

— Sur les 7 infections urinaires chroniques, 5 bons résultats, 2 résultats médiocres.

Résultats bactériologiques :

Les études bactériologiques faites avant le traitement mettent en évidence 13 souches d'*Escherichia coli*, 10, de proteus, 4 paracolon, 3 *Aerobacter*, 10 *Enterocoque*, 1 *Staphylocoque* coagulase positive le plus souvent différents germes étant retrouvés chez le même malade. L'étude des sensibilités per-

met de noter que la plupart des souches d'*Escherichia coli*, de *Proteus*, de *Paracolon*, sont inhibées par la KAMYCINE à la concentration de moins de 62 mcg/ml, tandis que par contre la plupart des souches d'Entérocoques résistent à cette concentration.

Parmi les infections aiguës, les auteurs notent dans 12 cas la normalisation du culot urinaire et dans 10 cas la stérilisation des urines à la fin du traitement : parmi les infections chroniques, 4 retours à la normale du culot urinaire et 4 stérilisations des urines.

Globalement, au dernier jour du traitement 27 des 30 organismes Gram — et 9 des 11 germes Gram + sont détruits, en particulier tous les *Proteus* et les *Aerobacter*. On note l'apparition d'un *Coli*, d'un *Proteus*, d'un *Pseudomonas*. Une semaine après la cessation de la thérapeutique, 6 germes Gram — et 3 germes Gram + sont retrouvés. 3 de ces germes résistent à la Kanamycine « in vitro », les autres sont sensibles à moins de 62 mcg/ml.

Les auteurs notent que chez 7 enfants atteints de maladies urinaires prédisposantes (rein bifide, hydronéphrose, néphrocalcinose, etc...) la KAMYCINE n'a entraîné qu'une guérison temporaire de l'infection, tandis que 6 malades porteurs de différentes malformations ou affections urinaires préexistantes sont définitivement guéris de l'infection aiguë ou chronique présentée, grâce à un traitement par la KAMYCINE, alors que d'autres thérapeutiques antérieures n'avaient pas donné de résultats.

Ainsi dans un cas de kyste hydronéphrotique du pôle supérieur du rein droit, entraînant une infection urinaire chronique, un traitement à la KAMYCINE amène la guérison de l'infection permettant une intervention chirurgicale, guérison qui se maintient après un délai de 2 mois (urocultures négatives). De même, chez un sujet porteur de vessie neurogénique, d'hydronéphrose et d'hydro-uretère bilatéraux, une uronéphrectomie gauche est pratiquée.

7 jours de KAMYCINE conduisent à la normalisation du culot urinaire et à la stérilisation de l'urine. La guérison se maintient après 7 mois.

Ces résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Action de la Kamycinothérapie après 1 semaine

Infections du tractus urinaire	Nombre de malades	Résultats cliniques		Résultats de l'examen d'urines		Résultats bactériologiq.	
		bons	insuffis.	bons	insuffis.	bons	insuffis.
aigües	13	12	1	12	1	10	3
chroniques	7	5	2	4	3	4	3
Total	20	17	3	16	4	14	6
Pourcentage		85		80		70	

Les germes en cause étaient l'E.coli, le Proteus, l'Aerobacter, le Pseudomonas, l'Entérocoque.

Taux sanguins et urinaires :

Les taux sériques de KAMYCINE atteignent 10,2 - 9,4 - 2,6 mcg/ml respectivement à la 1^{re}, 2^e et 5^e heures chez les malades recevant une injection de KAMYCINE toutes les 6 heures (posologie quotidienne : 20 mg/kg). Chez les sujets traités à la même posologie, la dose étant répartie en 2 injections seulement, les taux sériques atteignent 27,2 - 15 - 5,8 et 0,4 mcg/ml respectivement à la 1^{re}, 2^e, 5^e et 10^e heures.

La concentration urinaire moyenne chez 11 malades est de 390 mcg/ml (urine des 24 heures) 68 % de la dose administrée étant excrétés dans ce même temps.

Tolérance :

Dans la série étudiée, aucun signe de toxicité (rénale, auditive...) n'est relevé, le seul incident du traitement étant une éruption de type allergique.

Ainsi, à la posologie de 20 mg/kg/jour, répartie indifféremment en deux ou 4 injections, la KAMYCINE donne les meilleurs résultats dans les infections aiguës ou chroniques de l'arbre urinaire chez l'enfant : 85 % de réponses cliniques, 80 % de normalisations du culot urinaire et 70 % de réponses bactériologiques, sont obtenues par les auteurs dans une série de 20 enfants à la fin d'une période de traitement de 7 jours.

Dans le tableau suivant, nous résumons une petite étude faite par HIGH et collaborateurs.

n°	Age	Poids	Traitement	Diagnostic	Etiologie	Résultat
1	18 mois	12	10 mg/kg 2 fois p.jour 9 jours	cystite hémor.	St. rept. hémolyt.	Bon
2	9 ans	24	10 mg/kg 2 fois p.jour 8 jours	pyeloné- phrite	E. Coli Proteus	Bon
3	7 ans	11	10 mg/kg 2 fois p.jour 16 jours	cystite	E. Coli	Bon
4	2 ans	15	10 mg/kg 2 fois p.jour 6 jours	cystite	N.P.	Très bon

6° Infections cutanées et des parties molles.

De très nombreux cliniciens ont utilisé la KAMYCINE dans les pyodermites, les infections des tissus sous-cutanés, les dermatoses infectées de l'enfant, infections qui, très souvent, se sont montrées résistantes aux antibiotiques usuels.

HIGH obtint 10 guérisons chez 10 enfants de deux semaines à 3 ans, traités par la KAMYCINE à la dose moyenne de 20 mg par kilo et par jour pour abcès et pyodermite. Dans 7 cas un drainage chirurgical fut nécessaire de façon concomitante.

RUTENBERG rapporte le cas d'un enfant de 4 ans, hospitalisé pour un abcès important de la lèvre supérieure avec induration, atteinte du tissu sous-cutané, lymphangite des territoires de l'hémiface droite, en particulier lymphangite péri-orbitaire. Température élevée. Dans la lésion cutanée, mise en évidence de staphylococcus aureus, coagulase positive. Vingt-quatre heures après le début du traitement par la KAMYCINE, l'inflammation sous-cutanée et la lymphangite disparaissent. L'état local s'améliore, la fièvre tombe. La guérison totale est obtenue en 7 jours.

De même Yow et TENGG traitèrent également avec succès de nombreux cas de pyodermites, d'abcès sous-cutanés et d'abcès profonds, d'infections ombilicales.

Nous évoquerons un peu plus longuement la question de la Kamycinothérapie dans :

7° L'Ostéomyélite.

Parmi les 17 cas d'ostéomyélite rapportés par BUNN, COHN, DAVIES, FINGOLD, HIGH, RUTENBERG et YOW (tant chez l'adulte que chez l'enfant) 11 bons résultats sont obtenus sous traitement par la KAMYCINE.

Dans deux autres cas, les résultats sont douteux. Echecs dans les 4 derniers. DAVIES rapporte en particulier l'observation d'un jeune garçon de 13 ans, atteint d'ostéomyélite chronique tibiale à staphylococcus aureus. De nombreux traitements, en particulier chirurgicaux et médicaux (antibiotiques divers) restent sans effet sur la lésion osseuse et la fistule. Après 18 jours de traitement par voie intra-musculaire, la fistule se tarit, les lésions locales s'améliorent de façon très sensible. Au bout d'un mois, la guérison clinique et radiologique est totale.

FINEGOLD signale le cas d'un jeune sujet présentant une blessure infectée avec ostéochondrite et ostéomyélite à staphylocoque doré sensible à la KAMYCINE à 0,9 mcg/ml.

La guérison clinique et bactériologique fut obtenue en trente jours de traitement à la dose quotidienne de 30/mg/kg/jour.

En France, MICHEL et PICAULT ont traité pour ostéomyélite 7 enfants âgés de 7 à 18 ans par la KAMYCINE, dans la majorité des cas après échec des traitements antibiotiques antérieurs.

Administrée à la dose quotidienne de 0,50 g ou 1 g pendant 10 à 50 jours la KAMYCINE a été bien tolérée. Seul, un enfant de 7 ans ayant reçu pendant 32 jours 0,50 par jour (16 g au total) présente une atteinte vestibulaire qui régresse à l'arrêt du traitement.

Au cours des formes classiques d'ostéomyélite aiguë avec abcès sous-périosté l'amélioration clinique (chute de la température, disparition des phénomènes inflammatoires locaux) est spectaculaire. Les lésions radiologiques se limitent rapidement sans apparition de sequestres avec KAMYCINE associée à l'immobilisation plâtrée.

Dans les formes avec pandiaphysite, l'évolution clinique est également très rapide.

Chez les trois malades avec abcès central, la KAMYCINE associée au curage chirurgical permet d'obtenir trois succès.

Dans les ostéomyélites fistuleuses, la KAMYCINE apporte des

résultats moins décisifs mais permet d'intervenir en évitant la diffusion de l'infection.

8° Les prématurés.

Nous terminerons en abordant un chapitre un peu particulier, en raison de l'âge des petits malades, il s'agit des prématurés.

Les travaux étrangers et plus récemment français (Yow, GIRARD, BONNEFOND) montrent que les staphylococcies des prématurés bénéficient largement de l'introduction de la KAMYCINE dans leur thérapeutique.

Nous pensons qu'il est intéressant de rapporter quelques observations à ce sujet. Citons les cas de GIRARD; il s'agissait de localisations cutanées du staphylocoque, qui auraient peut-être rétrocédé uniquement sous traitement local, mais ce qui est valable pour l'adulte ou le grand enfant ne l'est plus pour les prématurés et les pédiatres conseillent pour toute staphylococcie cutanée d'associer au traitement local un traitement général.

Observation n° 1.

Evelynne T..., née le 11 mai 1961 au terme de 7 mois, pesant 1 910 grammes, présente au 5^e jour un arrêt de sa courbe de poids et une éruption vésico-papuleuse sur la face antérieure et postérieure du thorax et du cou. Il existe, de plus, un furoncle. Le prélèvement fait au niveau d'une vésicule montre l'existence de staphylocoques dorés Chapman +. Un antibiogramme révèle la sensibilité ++ au Chloramphénicol et à la KAMYCINE.

Enfant mise à la KAMYCINE pendant 4 jours du 17 au 21 mars à la dose de 30 mg par jour par voie intra-musculaire en y associant Mycostatine et Lactiflore. Localement badigeonnage à l'éosine à 2 %. Disparition des signes cutanés.

Traitement bien supporté; aucun signe digestif. Pas de récurrence.

Observation n° 2.

Enfant Annie D..., née au terme de 7 mois, pesant 1 930 grammes. Furonculose apparue à l'âge de 3 semaines; un prélèvement est fait, montrant l'existence de staphylocoques dorés Chapman +. Un antibiogramme montre une sensibilité ++ à la KAMYCINE, une résistance aux autres antibiotiques.

Il existe de nombreux petits furoncles sur le thorax et deux volumineux au niveau du cou et de l'aisselle. L'enfant est mise à la KAMYCINE : 30 mg par jour par voie intra-musculaire pendant 9 jours. On incise les deux furoncles les plus volumineux.

Au bout de deux jours il persiste un écoulement au niveau de l'un des furoncles, le traitement est complété par 4 jours de Méthicilline. Guérison.

Le traitement paraît bien supporté, pas de récurrence.

De son côté BONNEFOND signale les cas suivants :

Observation n° 1.

Enfants V..., Bruno et Christiane, pesant respectivement à la naissance 2 kg et 2,200 kg, entrés le 6 juillet 1960. Coprocultures systématique à l'entrée : staphylocoque pathogène sensible à la KAMYCINE et Novobiocine. Kanamycinothérapie systématique associée aux autres principes de l'élevage des prématurés. Prise de poids très satisfaisante. Sortie du service un mois plus tard.

Observation n° 2.

Enfant V... Paul, 2,100 kg, entré le 11 septembre 1959 pour vomissements importants, déshydratation, diarrhée. Présence de staphylocoque pathogène à la coproculture; sensible à la KAMYCINE + Novobiocine. Anémie à 2 880 000 G.R., ayant nécessité plusieurs transfusions. Prise de poids satisfaisante.

B. - VOIE LOCALE : AEROSOLS.

Les aérosols de KAMYCINE sont couramment utilisés en France chez l'adulte, mais l'aérosolthérapie par la KAMYCINE chez l'enfant a surtout fait l'objet de travaux en Amérique.

HUANG et coll., en particulier, ont traité 13 malades présentant des épisodes pulmonaires aigus au cours d'une maladie fibrokystique du pancréas.

Les jeunes malades reçoivent de la KAMYCINE à la fois par voie intra-musculaire et par aérosol. Ce traitement permet d'obtenir d'excellents résultats dans ces surinfections pulmonaires.

L'âge et le poids des malades ainsi que la posologie et les taux sériques obtenus sont indiqués dans les tableaux suivants :

Concentrations dans le sérum et dans les sécrétions bronchiques après aérosols de KAMYCINE

Patient	Poids en kilogramme	Quant. de kgs par aérosol	intervalle des aérosols	Sérum mcg/ml	Séc. Bronc. mcg/ml
M.J.	14	200	1	0	12.5
C.O.	22	200	1 1/4	0	47.0
C.O.	22	250	1/2	1,5	50 +
S.F.	10	250	1	Traces	34.0

Concentrations dans le sérum et dans les sécrétions bronchiques après injection intra-musculaire de KAMYCINE

Malade	Poids en kilogramme	Quant. de kgs injectés mg/kg	Intervalle des injections	Sérum mcg/ml	Séc. Bronch. mcg/ml
M.J.M.	15	20	2 1/2	13	10
J.V.	12	50	2 1/2	35.6	0
P.B.	13	40	1 1/4	112.0	0
L.A.	16	30	2 1/2	70.0	7
S.F.	10	50	3	36.8	Trace
R.K.	20	25	2	60.4	8

Au terme de ce bref exposé nous pouvons retenir que les indications cliniques principales de la KAMYCINE par voie parentérale sont, d'une façon générale, les infections rencontrées en pédiatrie qu'il s'agisse d'infections oto-rhino-laryngologiques, respiratoires, urinaires, chirurgicales...

Les affections peuvent être dues à des germes isolés ou associés tels que les staphylocoques, les colibacilles, le proteus, les Klebsiella, les Salmonella, Brucella, Shigella, pyocyaniques.

La tolérance qui fera l'objet d'un autre chapitre, est en général excellente et cette innocuité même chez le très jeune enfant et le prématuré contribue à faire de la KAMYCINE un antibiotique hautement valable en pédiatrie.

C. - VOIE ORALE (Infections intestinales).

1° Généralités.

Le large spectre de la KAMYCINE, son important pouvoir bactéricide sur la plupart des germes habituellement rencontrés en gastro-entérologie, son activité sur les micro-organismes résistants aux antibiotiques usuels et surtout son absence presque totale, d'absorption par le tractus gastro-intestinal après administration par voie orale, lui confèrent une remarquable activité dans les infections et interventions localisées à l'appareil digestif.

Les nombreux travaux, tant étrangers que français ont permis de mettre en évidence que la KAMYCINE :

- est bactéricide sur la plupart des germes intestinaux,
- n'est pas détruite par les sucs et ferments digestifs,
- est parfaitement tolérée par la muqueuse intestinale,
- enfin, n'est pas absorbée par la paroi intestinale, d'où concentration maximum et rapidité d'action.

Toutes propriétés particulièrement importantes en pédiatrie.

On sait en effet, la fréquence, le polymorphisme, et, encore aujourd'hui, la gravité des gastro-entérites de l'enfant. C'est dire l'intérêt de tout nouveau produit, dont l'innocuité et l'efficacité soient certaines, susceptible d'apporter une solution à ce difficile problème.

Bactériologiquement les coprocultures pratiquées en général, le premier, le troisième ou quatrième et le septième jour, permettent :

- tout d'abord de déceler le ou les germes en cause : le plus souvent staphylocoque pathogène, colibacille ou encore Salmonella, Shigella, Proteus (qu'il s'agisse d'une infection évidente ou latente chez les porteurs de germes) ;
- de tester la sensibilité du germe à différents antibiotiques ;
- de suivre l'évolution, d'apprécier la guérison, de dépister les récidives qui peuvent n'être parfois que bactériologiques.

Cliniquement, il est de règle d'étudier avec une particulière vigilance :

- l'aspect général de l'enfant, son degré de déshydratation ;
- les courbes de température et de poids ;
- les signes digestifs et en particulier l'aspect, le nombre et la fréquence des selles ;
- les éventuels signes d'intolérance au médicament.

2° Etudes étrangères.

Parmi les auteurs étrangers qui ont plus spécialement étudié les possibilités thérapeutiques de la KAMYCINE voie orale, chez l'enfant, nous citerons :

- NAGASAKI et ses collaborateurs administrèrent la KAMYCINE par voie orale à 27 enfants présentant une dysenterie bacillaire.

A la posologie de 30 à 80 mg/kg/24 heures, pendant 5 jours, la guérison fut obtenue dans 12 cas sur 15, avec disparition des selles sanglantes vers le 4^e-5^e jour et apparition des selles normales vers le 7^e jour.

A la posologie de 100 mg/kg/24 heures, les auteurs obtinrent un succès thérapeutique dans 10 cas sur 12 avec disparition des selles sanglantes vers le 4^e jour et apparition des selles normales le 5^e jour.

Dans les 2 groupes de malades, les bacilles dysentériques disparurent pendant le traitement.

- FUJII et ses collaborateurs traitèrent avec succès, 18 enfants présentant cette même infection, par la KAMYCINE voie orale, ainsi que de nombreux cas de colite aiguë d'origine le plus souvent staphylococcique.
- De même NAKAZAWA et ses collaborateurs, prescrivent, chez 40 enfants présentant des diarrhées d'origine diverse (grippe, colite, staphylococcique, dysenterie bacillaire...) souvent résistantes aux autres antibiotiques, la KAMYCINE en capsule.

Les résultats furent excellents ou satisfaisants dans 39 cas, avec chute de la température et retour des selles à la normale vers le 2^e ou 3^e jour.

La posologie variait de 50 à 100 mg/kg/24 heures.

Aucun signe d'intolérance ne fut observé.

- THURMAN et PLATOU rapportent les résultats obtenus chez des petits malades porteurs d'infections digestives à Salmonella et Shigella, à la dose moyenne de 50 mg/kg par jour.

L'antibiotique permet d'obtenir, dans la grande majorité des cas, une guérison définitive en 5 à 7 jours avec négativation des cultures vers le 5^e jour.

- SANCHEZ F.R. et ses collaborateurs ont étudié l'efficacité et la bonne tolérance de la KAMYCINE dans le traitement des porteurs de germes, des malades présentant des kystes amibiens et des infections bactériennes.

3° Etudes françaises.

Les auteurs français ont récemment fait le point de la question, citons tout d'abord :

- MARIE J., HENNEQUET A. et ROUX Ch., qui étudièrent les premiers l'action de « la Kanamycine « per os » dans le traitement des gastro-entérites à colibacilles du nourrisson ». Nous donnons ici un bref compte rendu de cette publication.

Le traitement des gastro-entérites à colibacilles, souci quotidien dans les crèches hospitalières ne va pas sans difficulté et aucun antibiotique connu n'a fourni la garantie d'une efficacité constante et durable.

La remarquable action de la KAMYCINE sur les germes coliformes justifie donc un essai thérapeutique des gastro-entérites à colibacilles par cet antibiotique.

Pour juger avec le maximum d'objectivité, l'efficacité du traitement, les auteurs, au cours d'une même période épidémique de gastro-entérites à colibacilles dans le service hospitalier, appliquent deux types de traitements :

— Un premier groupe (A) de 18 nourrissons, est soumis au seul traitement diététique classique avec réhydratation parentérale si nécessaire.

— Un deuxième groupe (B) de 53 nourrissons, en plus des prescriptions appliquées dans le premier groupe, est traité par le sulfate de kanamycine à la posologie de 0,05 g/kg/24 heures, donné sous forme de sirop en 2 à 4 prises égales. La durée d'administration uniforme fut de 7 jours.

Bien que le nombre de malades soit différent dans chaque série, le hasard a permis une répartition des formes cliniques à peu près comparables soit :

30 % environ de formes légères,

45 % de formes moyennes,

25 % de formes sévères.

Les éléments de surveillance s'établissent comme suit :

surveillance clinique : aspect des selles, nombre de selles par 24 heures, courbe pondérale, recherche d'éventuels signes d'intolérance.

surveillance bactériologique qui repose, en principe, sur les résultats de trois coprocultures par enfant :

coproculture de « départ » positive par définition,

coproculture du 4^e jour,

coproculture du 7^e jour (dernier jour de traitement pour les enfants du groupe B).

Les types de colibacilles les plus fréquemment identifiés furent le 127 B 8, le 111 B 4 et le 26 B 6.

Les résultats permettent de voir que :

1°) La tolérance est excellente. Les auteurs ont d'ailleurs vérifié chez 9 malades de moins de 18 mois, que le sulfate de

kanamycine administré « per os » à dose thérapeutique ne donnait que des concentrations sanguines nulles ou à la limite des possibilités de titrage ou insignifiantes (2,2 mcg/ml dans un cas).

A noter enfin, que les auteurs n'observent ni manifestation d'intolérance, ni signe pouvant évoquer une atteinte sensorielle, ni anomalie du sédiment urinaire.

2°) Les résultats thérapeutiques sont indiscutablement très supérieurs dans le groupe des enfants traités par la KAMYCINE.

Au point de vue bactériologique, les selles des enfants traités sont plus vite et plus souvent stérilisées que celles des malades soumis aux seules prescriptions diététiques.

Au point de vue clinique, la guérison est également beaucoup plus fréquente chez les malades du groupe B.

Ainsi, en résumé, dans le groupe A on obtient 27 % seulement de guérison complète (c'est-à-dire clinique et bactériologique) alors que dans le groupe B on enregistre 75 % de guérison complète (les seuls échecs thérapeutiques furent ceux des infections moyennes ou sévères dues aux colibacilles 111 B 4).

Ces résultats démontrent sans ambiguïté que d'une part le seul traitement diététique fournit des résultats très médiocres et que s'en contenter fait courir un risque sévère à la collectivité envisagée. D'autre part, que l'activité et l'innocuité de la KAMYCINE permet de l'opposer avec succès aux colibacilles de la gastro-entérite infantile.

TABEAU I.

Concentrations sériques de kanamycine chez les sujets recevant 2 prises de 0,05 g/kg à 24 heures d'intervalle.

Sujets	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Poids (kg)	8,5	3,7	4,3	5,0	10,0	6,5	5,0	4,1	5,6
Concentrations sériques (µg/ml)									
Prélèvements :									
P ₁ (1 h)	0,8	0,8	1	0,8	0	0	0	0	2,2
P ₂ (3 h)	0	0	0	0,8	0	0	0	0	0
P ₃ (3 h)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TABLEAU II.

Résultats cliniques et bactériologiques sur un groupe d'enfants atteints de gastro-entérite à colibacilles traités par la kanamycine « per os » et sur un groupe témoin.

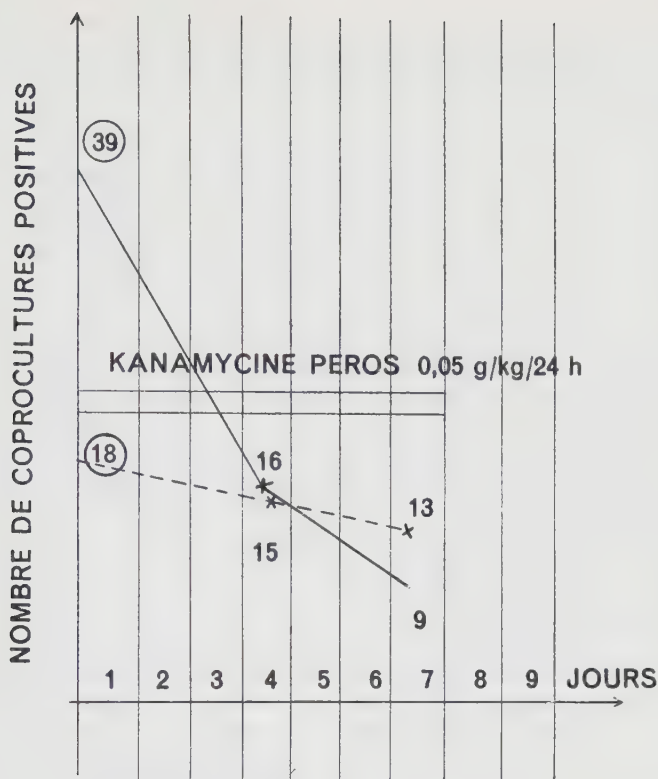
	Indice de gravité clinique	Nb de cas	%	Favorables		Echecs	
				Clinique	Bactério	Clinique	Bactério
GROUPE A (Sans kanamycine) 18	1	6	33 %	4	4	2	2
	2	8	44 %	2	0	6	8
	3	4	25 %	2	1	2	3
	Total	18		8 44%	5 27%	10 55%	13 73%
GROUPE B (Kanamycine « per os ». 0.05 g/kg 7 jours) 53	1	16	30 %	15 93%	15 93%	1	1
	2	25	47 %	20 80%	17 66%	5	8
	3	12	23 %	6 50%	8 66%	6	4
	Total	53		41 77%	40 75%	12 23%	13 25%

- GRISLAIN G., de FERRON C., de BERANGER P., LE DANOIS A. et MAINARD R., firent un « essai de traitement des gastro-entérites infectieuses du nourrisson par la kanamycine en sirop ».

Cette étude porte sur les possibilités thérapeutiques de la KAMYCINE dans les gastro-entérites du nourrisson dont on sait la grande fréquence, la gravité notable, la recrudescence au cours de la saison chaude et l'incidence sur les épidémies hospitalière.

Ont été ainsi traités 44 nourrissons se répartissant en 16 prématurés et 28 nourrissons à terme.

La durée d'administration a été fixée à 7 jours avec 3 coprocultures systématiques, la première avant traitement, la 2^e et la 3^e aux 6^e et 7^e jours du traitement.



Nombre de coprocultures positives en fonction de la durée d'observation.

———— enfants recevant de la KAMYCINE.

----- enfants ne recevant pas de KAMYCINE.

Les auteurs ont procédé en deux étapes :

1. - Une première étape pendant trois semaines, portait sur 22 enfants, traités avec une posologie quotidienne de 50 mg/kg de poids.
2. - Une seconde étape, pendant un mois, portait sur 22 enfants, traités avec une posologie quotidienne de 100 mg/kg de poids.

PREMIERE ETAPE.

— La dose quotidienne a été, chez tous les malades de 0,05 g/kg soit environ 2 cuillerées-mesures pour 5 kg de poids.

— Il s'agissait d'enfants présentant des gastro-entérites de gravité variable (soit légère sans vomissement, sans grosse fièvre, avec 4 à 6 selles par jour, soit plus marquée ou même assez sévère avec signes cliniques d'infections et 6 à 10 selles liquides par jour. A signaler cependant que cette analyse ne comporte pas de gastro-entérite sévère avec état toxique).

— Les germes en cause étaient le staphylocoque (12 cas), le coli (111 B 4, 4 fois - 127 B 8, 4 fois - 55 B 5, 1 fois - 26 B 6, 1 fois) et le Salmonella typhi murium dans 1 cas.

Résultats : Il apparaît que les gastro-entérites légères réagissent parfaitement au traitement ainsi conduit puisque l'on obtient la guérison dans tous les cas (7 fois sur 7). Par contre si la KAMYCINE permet dans les gastro-entérites plus sévères une thérapeutique valable, elle n'est pas toujours suffisante pour éviter une rechute grévante ainsi le pourcentage de guérisons définitives.

DEUXIEME ETAPE.

— La posologie a été doublée et portée à 100 mg/kg de poids et par 24 heures.

— Les gastro-entérites étaient franches dans 12 cas,
légères dans 6 cas,
révélées à la coproculture
dans 4 cas.

— Les germes en cause étaient :
le staphylocoque pathogène dans 15 cas,
le colibacille (127 B 8 dans 8 cas, 28 B 6 dans 2 cas).

Résultats : Les résultats sont favorables jusqu'au 7^e jour de traitement, la guérison était obtenue dans 16 cas. Cependant, 3 jours après l'arrêt du traitement, le résultat n'était pas pleinement satisfaisant dans 8 cas.

— Bactériologiquement, 14 coprocultures sur 22 ont été négatives en fin de traitement.

Les auteurs concluent :

— que à la posologie habituellement conseillée de 50 mg/kg et par 24 heures, la KAMYCINE semble agir mieux sur le colibacille que sur le staphylocoque.

— que par contre, à la posologie de 100 mg/kg et par 24 heures la KAMYCINE agit mieux sur le staphylocoque.

— que les résultats très favorables sont obtenus dans les gastro-entérites rencontrées en pratique courante par l'omni-

praticien (les prématurés et les enfants présentant des toxico-ses graves nécessitent les méthodes thérapeutiques de centres spécialisés).

En effet, le sirop de KAMYCINE est :

- bien accepté des nourrissons,
- bien toléré et sans risque de toxicité puisque ne passant pas la barrière intestinale,
- efficace dans la grande majorité de ces formes en utilisant une dose de 50 mg/kg et par 24 heures. Ces doses peuvent être doublées en toute sécurité en cas de germes particulièrement résistants, en milieu hospitalier par exemple.

● BONNEFOND Ch., dans « la KAMYCINE dans le traitement des staphylococcies infantiles en milieu hospitalier », montre l'efficacité de la KAMYCINE « per os », souvent associée d'ailleurs à la voie intra-musculaire, dans les staphylococcies digestives des nourrissons. L'amélioration rapide de l'état général, le retour de la température à la normale, la reprise du poids, la négativation des coprocultures, prouvent encore, ici, la valeur de la Kamycinothérapie.

● LALEUF étudie cet antibiotique chez les prématurés.

On sait que la contagion par enterobactéries ou staphylocoques pathogènes est un risque grave chez les prématurés et ceci malgré toutes les précautions d'asepsie. La KAMYCINE a été administrée systématiquement aux prématurés du centre hospitalier de Niort à la dose de 50 mg par kilogramme de poids et par jour pendant une durée de un à plusieurs mois. Grâce à cette thérapeutique le nombre de diarrhées est passé de 48 % pour l'année 1960 à 8 % pour l'année 1961. Encore faut-il noter que jamais ces diarrhées n'ont revêtu le caractère de gravité habituel. La KAMYCINE s'est donc révélé être l'antibiotique intestinal de choix dans la prévention des gastro-entérites du prématuré.

EN CONCLUSION.

Nous insisterons sur le fait que l'intérêt de la KAMYCINE, voie orale, en pédiatrie est fondée sur deux propriétés essentielles :

- sa parfaite innocuité,
- sa remarquable efficacité.

= Son innocuité, par voie orale, a été maintes fois démontrée, tant chez l'adulte que chez l'enfant, et porte sur plusieurs points :

1°) Absence d'absorption au niveau du tractus digestif.

Ainsi HAZARD R. et BOISSIER J., au chapitre Pharmacologie de la *Gazette Médicale de France*, du 10 juin 1960, signalaient que :

« ... la kanamycine n'étant pas absorbée au niveau de l'intestin, n'est utilisée par voie buccale que pour les affections intestinales... »

Pour exercer une action générale, la kanamycine doit être administrée par voie intra-musculaire profonde... »

De même sur le plan clinique et plus particulièrement en pédiatrie, en reprenant les résultats obtenus par le Professeur Julien MARIE, nous voyons que « les concentrations sanguines demeurent insignifiantes chez le nourrisson comme chez l'adulte ». Plus précisément, dans le travail dont nous parlons ici, une fois seulement la KAMYCINE a été retrouvée dans le sang, encore doit-on préciser que dans cet unique cas, la concentration n'a atteint qu'un maximum de 2,2 mcg/ml, taux très largement inférieur aux doses thérapeutiques et à fortiori aux concentrations susceptibles d'engendrer des accidents toxiques.

2°) La très bonne tolérance locale de la KAMYCINE voie orale, doit être également soulignée, à telle enseigne qu'il n'est pas nécessaire de prescrire avec cet antibiotique les ferments lactiques et autres thérapeutiques adjuvantes habituellement recommandées. Ainsi, le Professeur GRISLAIN et ses collaborateurs ont pu dans certains cas d'entérites particulièrement rebelles et en doublant les doses (100 mg/kg et par 24 heures, au lieu de 50 mg/kg et par 24 heures) obtenir des succès thérapeutiques et observer ainsi la remarquable tolérance du produit (pas de réactions secondaires pour des doses thérapeutiques doubles des doses habituellement prescrites).

Ces posologies élevées (100 mg/kg/24 heures chez l'enfant) sont d'ailleurs recommandées dans la période pré-opératoire lors d'interventions au niveau du tractus digestif.

Enfin, sa haute concentration au niveau du tractus digestif et son action bactéricide sur la plupart des germes responsables des infections intestinales, si fréquentes chez l'enfant : streptocoques fécaux, staphylocoques, coliformes, son efficacité marquée sur les clostridies et les levures, font de la KAMYCINE un excellent antiseptique intestinal.

CHAPITRE IV

TOLERANCE ET TOXICITE DE LA KAMYCINE

Ce problème est à évoquer en fonction des voies d'administration :

I. - *Voie orale.* — La KAMYCINE administrée par voie orale est parfaitement tolérée par la muqueuse gastro-intestinale; de plus, ne passant pas à travers la barrière digestive elle n'offre aucun risque de toxicité.

II. - *Voie parentérale.* — Au début de l'emploi de la KAMYCINE, la douleur à l'injection a quelquefois été signalée surtout chez les malades amaigris quand l'injection n'était pas faite en tissu musculaire profond.

La KAMYCINE n'entraîne aucun phénomène toxique sur le plan hépatique, cardio-vasculaire et hématologique.

Les cas de dermatites, de fièvre médicamenteuse, d'eosinophilie restent isolés, banaux et réversibles.

Les seules altérations signalées l'ont été au point de vue rénal et auditif, mais ici nous devons apporter quelques précisions suivant qu'il s'agit de traitements courts ou de traitements longs :

a) au cours des traitements de courte durée aucune altération notable des fonctions rénale ou cochléaire n'est habituellement enregistrée en clinique. FINLAND faisant le point sur la KAMYCINE estime que les effets secondaires sont légers et les signes de vraie toxicité, rares. Chez l'enfant la tolérance est particulièrement bonne; c'est ainsi que RILEY, dans une série de 36 enfants de 3 à 5 ans ne signale aucun phénomène toxique notable après un traitement de 7 jours en moyenne à la dose quotidienne de 15 à 40 mg par kilo. De même, d'une étude portant sur 144 enfants traités pendant 7 jours en moyenne par

la KAMYCINE à la dose de 25 à 50 mg par kilo et par jour, THURMAN conclut à l'innocuité du produit.

La toxicité de la KAMYCINE dans les traitements courts se réduit à la position suivante : en dehors de l'insuffisance rénale ce produit est parfaitement maniable.

D'ailleurs, comme le signale GIRARD dans un article paru dans *La Vie Médicale* : « une fois que l'on est averti de ce risque auditif et que les malades porteurs de tares sont éliminés, l'administration de la KAMYCINE ne pose pas plus de problèmes que celle des autres antibiotiques : on ne doit pas donner de KAMYCINE aux insuffisants rénaux, aux malades ayant reçu de la streptomycine et déjà lésés sur le plan auditif, comme on ne doit pas donner de pénicilline à un malade allergique, de chloramphénicol à un malade ayant une formule sanguine anormale, de tétracycline à un malade ayant une flore intestinale perturbée ».

b) lorsque l'administration de la KAMYCINE est *prolongée*, par contre, peuvent apparaître des phénomènes secondaires divers :

- altération rénale avec cylindres, hématies, albuminurie, leucocytes. Ces symptômes sont réversibles et disparaissent avec la cessation de la KAMYCINE.
- la diminution de l'acuité auditive tant subjective qu'objective (audiogramme) bien que rare est à prendre en considération, mais elle apparaît, en général, chez des sujets âgés. Donc, les enfants sont, à priori, éliminés sauf ceux ayant des doses de streptomycine importantes que seuls des traitements pour tuberculose pulmonaire justifient. Or, pour l'instant, la KAMYCINE ne semble pas avoir une place majeure dans le traitement de la tuberculose infantile. Cependant, dans le cas d'éventuels traitements longs, la prudence sera la règle (notamment en cas d'insuffisance rénale).

Au moment où nous rédigeons cette thèse, nous apprenons qu'un nouveau sel de Kanamycine détoxifié, le monosulfate de kanamycine N.N' dimethanesulfonate de sodium, doit être mis à la disposition du Corps Médical sous peu : c'est la DÉKAMYCINE qui va apporter, vraisemblablement, beaucoup plus de souplesse à notre prescription.

III. - *Voie locale.* — En aérosol, en injection intrapleurale, intravésicale, en bains d'oreilles, en lavage de sinus, d'une façon générale dans les applications locales, la KAMYCINE est parfaitement tolérée.

CHÂPITRE V

CONCLUSIONS

- I. - A la lumière des nombreux traités publiés sur la KAMYCINE, nous pouvons conclure que cet antibiotique est un excellent apport en thérapeutique infantile étant donnée son activité incontestable sur les germes habituellement rencontrés en pratique médicale courante, même sur ceux qui sont facilement résistants aux autres antibiotiques : protéus, colibacille et surtout staphylocoque.
- II. - Nous noterons également que l'activité bactéricide de la KAMYCINE entraîne la disparition rapide des signes cliniques et qu'il est rare d'enregistrer des rechutes après l'arrêt du traitement. De même les auteurs sont unanimes à reconnaître l'absence des signes de fatigue générale comme c'est souvent le cas pour les autres antibiotiques qui sont seulement bactériostatiques.
- III. - En ce qui concerne son administration par voie orale et sa vocation intestinale, la KAMYCINE représente un antibiotique intestinal de choix. Cependant dans ce domaine, nous n'oserons pas être d'un « optimisme délirant » car l'avenir seul indiquera la persistance de l'heureuse activité de cet antibiotique dans les infections à colibacille pathogène, puisque l'expérience nous a déjà démontré avec d'autres antibiotiques l'apparition plus ou moins rapides de germes résistants. Pour l'instant, la KAMYCINE agit, profitons-en. Par cette voie, efficacité et innocuité sont les deux caractéristiques de la KAMYCINE.
- IV. - Administrée par voie parentérale, c'est-à-dire prescrite pour traiter des infections généralisées, la KAMYCINE ne peut pas être considérée comme un antibiotique de pre-

mière intention. En effet, la pénicilline (pénicilline G ou nouvelles pénicillines de synthèse, type synthécilline) demeure l'antibiotique de choix en médecine infantile mais dans certaines indications comme la coqueluche, les infections urinaires et surtout les staphylococcies, la KAMYCINE peut être d'un emploi courant. Dans l'infection staphylococcique si certaines pénicillines de synthèse (type pénistaph) réalisent un progrès considérable dans ce domaine de la pathologie, il n'en demeure pas moins que la KAMYCINE aura ses indications, ne serait-ce que dans les cas d'infection staphylococcique plurimicrobienne où le large spectre de la KAMYCINE est très intéressant, ou chez des malades allergiques aux pénicillines. Par cette voie, la KAMYCINE n'offre pas de problème dans les traitements courts, sauf en cas d'insuffisance rénale; par contre, dans certains traitements longs, il faudra être prudent car la KAMYCINE, comme la streptomycine expose à un risque auditif.

V. - Par voie locale, la KAMYCINE est parfaitement tolérée et peut rendre de grands services dans des infections strictement localisées où certains germes entretiennent de façon opiniâtre la permanence de l'infection (protéus, pyocyanique).

VI. - La KAMYCINE apparaît donc en thérapeutique des infections aiguës de l'enfant comme un antibiotique d'une réelle efficacité et qui la fait placer dans les grands antibiotiques aux côtés de la pénicilline, de la streptomycine, du chloramphénicol et de la tétracycline. Bien mieux, la découverte d'un dérivé détoxifié va sûrement redonner à cet antibiotique un regain d'actualité.

Vu le Doyen de la Faculté de Médecine de Paris,
Professeur L. BINET.

Vu, le Président de Thèse,
Professeur Julien MARIE.

Vu et permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris,
J. ROCHE.

BIBLIOGRAPHIE

BATISSE Ch.,

Contribution à l'étude clinique d'un nouvel antibiotique :
La kanamycine.

Thèse 1959.

BATISSE R., DESVEAUX et BIBETTE,

La kanamycine en O.R.L.

Gazette Médicale de France, n° 7, 10 avril 1960.

BERGER S.H., BERGSTROM W.H. et WEHRLE P.F.,

Renal clearance of kanamycin in children.

Antib. Ann. 1958/59, pp. 684-686.

BERGER S.H. et WEHRLE P.F.,

Kanamycin serum levels in infants and children.

Ann. N.Y. Acad. Sci 76 (art. 2) : 136-139, 1958.

BETTAG O.L., PLOTKE F. et WROBLENSKI G.K.,

Treatment of the typhoid carrier state with kanamycin.

A preliminary report.

Antib. Ann. 1958/59, pp. 721-724.

BONNEFOND Ch.,

La KAMYCINE dans le traitement des staphylococcies infantiles en milieu hospitalier.

La Gazette Médicale de France, n° 18, 25 sept. 1961.

FOURRIER A., CABANEL G. et COLONNA P.,

Note sur l'action d'un antibiotique nouveau (la kanamycine) dans la fièvre typhoïde.

Travail de la clinique des maladies infectieuses de la Faculté d'Alger, Hôpital d'El Kettar (Professeur J. THIODET).

Gazette Médicale de France, tome 67, n° 11, 10 juin 1960.

FUJII R.,

Oral administration of kanamycin in the field of pediatrics.

Meiji Seika Kaisha LTD., Tokyo, Japan, pp. 218.

GIRARD M.,

Résultats d'utilisation de la kanamycine en gynécologie obstétrique.

Vie Médicale, M.T., n° 1, 1962.

GREEY P.H., WIGHTMAN K.J.R.,

Kanamycin : experience in selected cases.

Ann. N.Y. Acad. Sci., 1958, 76, pp. 224-227.

- GRISLAIN J., de FERRON C., de BERANGER P., LE DANOIS A. et MAINARD R.,
Essai de traitement des gastro-entérites infectieuses du nourrisson par la KAMYCINE en sirop.
Ouest Médical, n° 5, 10 mars 1962, pp. 227-234.
- HIGH R.H., SARRIA A. et HUANG N.N.,
Kanamycin in the treatment of infections in infants and children.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1958, 76, pp. 289-307.
- HIGH R.H.,
Some observations on the treatment of tuberculosis in infants and children with kanamycin and isoniazid.
Antib. Ann. 1959/60, pp. 884-892.
- HUANG N.N., SARRIA A. et HIGH R.H.,
A limited study on the use of kanamycin in patients with fibrocystic disease of the pancreas.
Antib. Annual, 1958/59, pp. 687-694.
- LALEUF,
La kanamycine dans la prévention des gastro-entérites des prématurés. Thèse Bordeaux, mai 1962 (Tex éditeur, Bordeaux).
- LORRAIN J. et PAUL A.,
Place de la kanamycine dans le traitement de la coqueluche.
La Vie Médicale, juillet 1960.
- MARIE J., HENNEQUET A. et ROUX Ch.,
La kanamycine « per os » dans le traitement des gastro-entérites à colibacilles du nourrisson.
La Semaine des Hôpitaux (Annales de Pédiatrie), n° 7/2, 2 février 1962, pp. 443-447.
- MICHEL C.R. et PICAULT Ch.,
Résultats de l'utilisation de la KAMYCINE en chirurgie orthopédique.
Lyon Médical, n° 50, 11 décembre 1960.
- NAKAZAWA S.,
Studies on oral treatment with kanamycin.
Meiji Seika Kaisha LTD. Tokyo, Japan, pp. 242.
- RAYBAUD A.,
Essais de traitement de quelques maladies infectieuses par un antibiotique nouveau : la kanamycine.
La Provence Médicale, n° 7, juillet-août 1959.

- RILEY H.D. Jr.,
Neonatal pediatrics, part V : the role of infection.
Am. Pract. 11 : 465-470, juin 1960.
- RILEY H.D. Jr.,
Kanamycin in staphylococcal and other infections of infancy and childhood.
Anti. Ann. 1958/59, pp. 623-627.
- RUSSO J.J. et MOUNTAIN C.,
Evaluation of kanamycin in the local treatment of pyodermias.
Antib. Ann. 1958/59, pp. 605.
- RUTENBURG M., KOOTA G.M. et SCHWEINBURG F.B.,
The efficacy of kanamycin in the treatment of surgical infections.
Ann. N.Y. Acad. Sci, 1958, 76, pp. 348-362.
- SANCHEZ F.R., SANCHEZ A.R., GRANDA E.N., WHITE A., BRACKEN E., SEAT S. et KNIGHT V.,
Treatment of chronic amebiasis, brucellosis and other infections with kanamycin.
Antib. Ann. 1958/59, pp. 725-735.
- SANCHEZ F.R. et SANCHEZ A.R.,
Kanamycin in anthrax, typhoid, paratyphoid and brucellosis.
Ann N.Y. Acad. Sci., 1958, 76, pp. 235-241.
- THIODET J., FOURRIER A., MORAND Ph. et SUDRE Y.,
Péricardite purulente staphylococcique à évolutions restrictive subaiguë. A propos de deux cas.
Algérie Médicale, vol. 65, n° 9, sept. 1961.
- THURMAN W.G. et PLATOU R.V.,
Kanamycin in pediatric infections.
Antib. Ann. 1958/59, pp. 806-810.
- THURMAN W.G. et PLATOU R.V.,
Some experience with kanamycin in the treatment of Salmonella and Shigella infections.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1958, 76, pp. 230-234.
- YAHIRO F.I. et ROSENTHAL I.M.,
La kanamycine dans le traitement des infections du tractus urinaire chez l'enfant.
The Journ. of Pediatrics, décembre 1959, 55, n° 6, pp. 744-751.

YOW M.D. et WOMACK G.K.,

The use of kanamycin in a staphylococcal epidemic in infants and children.

Ann. N.Y. Acad. Sci., 1958, 76, pp. 363-371.

YOW M.D., DESMOND M.M. et NICKEY L.N.,

The management of staphylococcal disease in infants and children.

J. Pediat., 54, pp. 409-428, avril 1958.

YOW M.D., DESMOND M.M. et NICKEY L.N.,

The antibiotic management of staphylococcal disease in infants and children.

Southern Med. J., 52, pp. 392-400, avril 1959.

SOCIÉTÉ INDUSTRIELLE GRAPHIQUE

148 et 150 rue Gambetta

Fontenay-sous-Bois